



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2017

Panzytopenie unter Methotrexat

Weiler, Stefan ; Jetter, A

DOI: <https://doi.org/10.4414/smf.2017.03013>

Other titles: Pancytopénie sous méthotrexate

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-138433>

Journal Article

Published Version



The following work is licensed under a Creative Commons: Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) License.

Originally published at:

Weiler, Stefan; Jetter, A (2017). Panzytopenie unter Methotrexat. Swiss Medical Forum, 17(28-29):594-596.

DOI: <https://doi.org/10.4414/smf.2017.03013>

Pancytopenie sous méthotrexate

PD Dr méd. Stefan Weiler, PD Dr méd. Alexander Jetter

Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, UniversitätsSpital Zürich

Les deux auteurs ont contribué à part égale à la réalisation de cet article.

Conséquences de l'EIM: Affection temporairement grave

Evolution: Récupération sans séquelle

Causalité: Probable

Le cas clinique

Un patient de 76 ans a été hospitalisé en raison d'une intervention chirurgicale planifiée. Parmi ses comorbidités figurait une arthrite psoriasique, qui était traitée par méthotrexate à la dose de 15 mg 1x/semaine. Lors de l'hospitalisation, le méthotrexate a été accidentellement administré quotidiennement sur une durée de 8 jours (dose cumulée de 120 mg). Les traitements pris par le patient lors de l'admission sont présentés dans le tableau 1.

Deux jours après sa sortie de l'hôpital, le patient a à nouveau dû être hospitalisé en raison d'une mucite sévère et d'une pancytopenie. Un traitement par filgrastim (Zarzio®) et acide folique (folinate de calcium) a été initié et, par la suite, des concentrés érythrocytaires et plaquettaires ont été régulièrement administrés. En raison d'une fièvre et d'une agranulocytose confirmée par analyse de laboratoire, des anti-infectieux ont été administrés.

En raison d'une rétention des sécrétions liée à la mucite sévère, le patient a fait l'objet d'une ventilation mécanique avec trachéotomie et il est resté en soins intensifs. Du fait d'une insuffisance rénale chronique, il a également été victime d'une défaillance rénale aiguë. Par la suite, le patient a à nouveau pu être transféré dans le service normal.



Stefan Weiler



Alexander Jetter

Tableau 1: Médication à l'admission du patient.

Metoject® (sol. inj. 15 mg/0,3 ml): seringue prête à l'emploi de méthotrexate sol. inj. 15 mg	1 mg s.c. 1x par semaine		
Prednisone Galepharm (cpr 5 mg): cpr de prednisone 5 mg	0	0	2
Folvite® (cpr 1 mg): cpr d'acide folique 1 mg	1	0	0
Aspirin Cardio® (cpr pell. 100 mg): cpr pell. d'acide acétylsalicylique 100 mg	1	0	0
Adalat® retard (cpr ret. 20 mg): cpr ret. de nifédipine 20 mg	1	1	1
Lisinopril Mepha (cpr 10 mg): lisinopril 10 mg	1	0	1
Bilol® (cpr pell. 2,5 mg): cpr pell. de bisoprolol 2,5 mg	2	0	2
Torem® (cpr 10 mg): cpr de torasémide 10 mg	1/2	0	0
Atorvastatin Actavis (cpr pell. 40 mg)	0	0	1
Januvia® (cpr pell. 100 mg): cpr pell. de sitagliptine 100 mg	1	0	0
Metformin Actavis (cpr pell. 1000 mg)	1	0	1
Pantozol® (cpr pell. 40 mg): cpr pell. de pantoprazole 40 mg	0	0	1
Tamsulosin Spirig® (caps. ret. 0,4 mg): caps. ret. de tamsulosine 0,4 mg	0	1	0

Ses autres comorbidités incluaient une coronaropathie tritonculaire sévère, un syndrome métabolique avec diabète de type 2, une hypertension artérielle, une dyslipidémie, une obésité, une hypertrophie de la prostate, ainsi que des épisodes dépressifs répétés.

Evaluation pharmacologique clinique

Pharmacodynamique

Metoject® contient le principe actif méthotrexate et est administré une fois par semaine à dose faible pour le traitement de l'arthrite psoriasique et d'autres affections rhumatismales. Le méthotrexate est un antimétabolite de la dihydrofolate réductase et il a ainsi une action cytostatique et immunosuppressive. L'inhibition de l'enzyme entraîne une réduction de la formation d'acide tétrahydrofolique, qui s'avère nécessaire à la transmission de groupes méthyles. Il en résulte avant tout une diminution de la formation de thymidine et de bases puriques; la synthèse perturbée d'ADN et d'ARN entraîne une perte fonctionnelle et une mort cellulaire. Les lymphocytes B semblent être plus sensibles au méthotrexate que les lymphocytes T.

En raison de son mécanisme d'action, le méthotrexate attaque également les cellules saines. Pour cette raison, Leucovorin® (acide folinique) est souvent prescrit après l'administration d'une dose élevée de méthotrexate, tandis qu'en cas d'administration une fois par semaine de faibles doses de méthotrexate, une substitution par acide folique est administrée lors des jours sans méthotrexate.

Pharmacocinétique

La liaison aux protéines plasmatiques du méthotrexate s'élève à env. 50%. Lors de la distribution du produit, une accumulation survient avant tout dans le foie, les reins et la rate sous forme de polyglutamates, qui peuvent s'accumuler, du moins en partie, durant des semaines voire des mois. La demi-vie terminale s'élève en moyenne à 6–7 heures, avec une marge de fluctuation considérable (3–17 heures). Chez les patients ayant un troisième espace de distribution (épanchement pleural, ascites), la demi-vie peut être allongée de jusqu'à quatre fois. Le patient présentait une hypoalbuminémie (20 g/l) ainsi que des épanchements pleuraux bilatéraux, ce qui a pu influencer la distribution du

méthotrexate. En outre, la déshydratation peut également augmenter la toxicité du méthotrexate.

Effets indésirables médicamenteux (EIM)

D'après l'information professionnelle suisse, le traitement par Metoject® peut occasionnellement provoquer une pancytopenie et plus fréquemment une leucocytopénie. La suppression de l'hématopoïèse est dose-dépendante. Le méthotrexate peut potentiellement conduire à une hépatotoxicité, ainsi qu'à des fibroses et des cirrhoses, mais le plus souvent uniquement après un traitement à long terme. Des élévations pathologiques transitoires des enzymes hépatiques ont souvent été observées sous traitement par méthotrexate. Des altérations persistantes des enzymes hépatiques et/ou une chute de l'albumine sérique peuvent être des signes d'une hépatotoxicité sévère. Par ailleurs, l'information professionnelle suisse mentionne la survenue occasionnelle d'une insuffisance rénale parmi les effets indésirables médicamenteux (EIM) potentiels.

En cas de surdosage du méthotrexate, les manifestations englobent également les symptômes pouvant apparaître aux doses pharmacologiques (tab. 2). Des décès liés à un surdosage prolongé du méthotrexate dans le cadre du traitement de l'arthrite rhumatoïde et du psoriasis ont été rapportés. Dans ces cas de figure, il a également été fait état de sepsis, de choc septique, d'insuffisance rénale et d'anémie aplasique.

Ce patient présentait en plus une fonction rénale limitée, de sorte que le méthotrexate a été éliminé lentement. Le méthotrexate est principalement éliminé sous forme inchangée via les reins, par filtration glomérulaire et sécrétion active dans le tubule proximal. En cas de fonction rénale restreinte, l'élimination est considérablement retardée.

La pancytopenie est en outre mentionnée comme EIM possible dans les informations professionnelles suisses de Aspirin cardio® (rare), de Lisinopril Mepha® (très rare) et de Pantozol® (très rare).

Interactions médicamenteuses

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ainsi que l'acide acétylsalicylique influencent la pharmacocinétique du méthotrexate. Certains peuvent abaisser l'excrétion rénale du méthotrexate par inhibition des protéines de transport rénal et diminution de la perfusion rénale. L'administration concomitante d'AINS peut ainsi s'accompagner d'un risque de toxicité accrue si, comme dans le cas présent, le méthotrexate à faible dose est combiné avec des salicylates comme l'acide salicylique.

D'après l'information professionnelle suisse de Novalgine® (métamizole), en cas de traitement concomitant par métamizole et méthotrexate, le risque d'hématotoxicité peut s'aggraver avant tout chez les patients âgés. Par conséquent, cette association médicamenteuse devrait également être évitée.

Les acides organiques faibles, tels que le diurétique de l'anse torasémide, peuvent aussi diminuer l'élimination du méthotrexate. Par ce biais, il peut en résulter des concentrations sériques accrues, ce qui peut se traduire par une toxicité hématologique.

En cas d'association de méthotrexate et d'inhibiteurs de la pompe à protons, tels que le pantoprazole, des interactions sont possibles: les inhibiteurs de la pompe à protons retardent également l'élimination rénale du méthotrexate. En association avec le pantoprazole, un cas d'inhibition de l'élimination rénale du métabolite 7-hydroxyméthotrexate, avec myalgie et tremblements, a été rapporté.

Ces diverses interactions potentielles supplémentaires peuvent se traduire par une hématotoxicité additive du méthotrexate.

Mesures de prévention et stratégies de traitement

Un communiqué récemment publié par Swissmedic s'est penché sur la problématique du méthotrexate (cf. DHPC du 21.07.2016). Malgré les mises en garde dans les informations professionnelles et les publications spécialisées répétées, des surdosages accidentels graves du méthotrexate à faible dose continuent à se produire par administration quotidienne en lieu et place d'une administration hebdomadaire chez les patients atteints d'arthrite rhumatoïde ou de psoriasis. L'intervalle hebdomadaire requis va à l'encontre de l'habitude consistant à utiliser quotidiennement les médicaments, en particulier les comprimés. Entre janvier 1997 et juillet 2015, 18 incidents liés à une administration quotidienne

Tableau 2: Présentations cliniques d'une toxicité du méthotrexate.

Système d'organes	Effets indésirables
Gastro-intestinal	Nausée, vomissement, diarrhée, stomatite ulcéreuse, mucite, ulcérations et hémorragies gastro-intestinales
Hématologique	Leucopénie, anémie, thrombocytopénie, pancytopenie
Hépatique	Élévation aiguë des transaminases, fibrose ou cirrhose chronique (en cas d'utilisation prolongée)
Neurologique (surtout en cas d'administration intrathécale)	Convulsions, coma, céphalées, douleurs dorsales, raideur de la nuque, fièvre, paraplégie
Pulmonaire	Pneumonie interstitielle
Rénal	Atteinte rénale (surtout en cas de traitement à haute dose)
Dermatologique	Nécrose épidermique toxique (NET), syndrome de Stevens-Johnson, dermatite exfoliative, nécrose cutanée, érythème polymorphe

Tableau 3: Modalités thérapeutiques et mesures de soutien d'un surdosage de méthotrexate (informations détaillées sur Tox Info Suisse au numéro de téléphone 145).

Mesures d'urgence	Libération des voies aériennes, ventilation
	Traitement des convulsions, infections, coma
	Métoclopramide en cas de nausées, substitution liquidienne
	Traitement de la myélosuppression après concertation avec un hématologue, éventuellement administration de facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-SCF), transfusions
	Ponction du liquide séquestré dans le troisième espace, tel que l'ascite, l'épanchement pleural, et ce, en vue d'empêcher une exposition prolongée
Antidotes spécifiques	Leucovorin® (acide folique)
	Carboxypeptidase G ₂ (glucarpidase): enzyme recombinante qui hydrolyse le méthotrexate en métabolites inactifs
Décontamination	Administration de charbon activé adaptée après ingestion aiguë mais pas après ingestion chronique
Élimination intensifiée	Hydratation intensifiée, alcalinisation des urines pH >7,0
	Dialyse à haut flux peut s'avérer utile

erronée de méthotrexate à faible dose ont été notifiés à Swissmedic; il s'agissait principalement d'administrations orales, mais dans certains cas également d'administrations sous-cutanées. Quatre intoxications ont eu une issue fatale (2000, 2009 [2] et 2014). Dans ces cas, la prise quotidienne avait duré 10 jours ou plus; trois des quatre patients qui sont décédés présentaient également une insuffisance rénale. Parmi les symptômes devant faire suspecter une intoxication figurent la muque, la stomatite, la diarrhée, les vomissements, les lésions cutanées, la fièvre, les hémorragies, la faiblesse inhabituelle ou la fatigue (liée à la myélosuppression). Une hospitalisation en urgence est alors nécessaire. Par conséquent, des «boxed warnings» ont depuis peu été ajoutés dans les informations professionnelles et notices d'emballage, des étiquettes autocollantes destinées à annoter le jour de prise hebdomadaire ont été requises sur l'emballage, et des cartes patients ont été mises à disposition. Les possibilités de traitement et les mesures de soutien en cas de surdosage du méthotrexate sont présentées dans le tableau 3.

Dans le cas présent, l'administration quotidienne et non hebdomadaire du méthotrexate est sans doute la

cause principale de l'hématotoxicité. Le risque a été amplifié par l'insuffisance rénale pré-existante, l'hypoalbuminémie et les épanchements pleuraux, ainsi que par les limitations potentielles de l'élimination rénale du méthotrexate en raison de la co-médication par acide acétylsalicylique, torasémide et pantoprazole. Au vu de la relation temporelle et de la documentation solide dans la littérature spécialisée d'une part et de l'existence en principe possible mais moins probable d'autres causes, nous estimons que le lien de causalité entre la survenue de la pancytopenie et le traitement par Metoject® est «probable».

Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références complémentaires

- Information sur les médicaments Swissmedic (www.swissmedicinfo.ch)
- Micromedex® 2.0, (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.micromedexsolutions.com/> (cited: 01/01/2017).
- DHPC – Méthotrexate à faible dose en cas de polyarthrite rhumatoïde et de psoriasis. <https://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00135/00157/03478/index.html?lang=fr>
- Weinblatt ME, Dixon JA, Falchuk KR. Serious liver disease in a patient receiving methotrexate and leflunomide. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2609–11.
- Frenia ML, Long KS. Methotrexate and nonsteroidal anti-inflammatory drug interaction. *Ann Pharmacother.* 1992;26:234–7.
- Cassano W. Serious methotrexate toxicity caused by interaction with ibuprofen. *Am J Pediatr Hematol/Oncol.* 1989;11:481–2.
- Thyssen A, Milano G, Kubar J, Namer M, Schneider M. Clinical and pharmacokinetic evidence of a life-threatening interaction between methotrexate and ketoprofen. *Lancet.* 1986;1(8475):256–8.
- Singh RR, Malaviya AN, Pandey JN, Guleria JS. Fatal interaction between methotrexate and naproxen. *Lancet.* 1986;1(8494):1390.
- Adams JD, Hunter G. Drug interaction in psoriasis. *Aust J Dermatol.* 1976;17:39.
- Mayall B, Poggi G, Parkin JD. Neutropenia due to low-dose methotrexate therapy for psoriasis and rheumatoid arthritis may be fatal. *Med J Aust.* 1991;155:480–4.
- Santucci R, Leveque D, Kemmel V, et al: Severe intoxication with methotrexate possibly associated with concomitant use of proton pump inhibitors. *Anticancer Res.* 2010;30:963–5.
- Troger U, Stotzel B, Martens-Lobenhoffer J, et al: Drug points: Severe myalgia from an interaction between treatments with pantoprazole and methotrexate. *BMJ.* 2002;324:1497.
- Karlen S, Oertle M, Weiler S, Schneemann M, Eschmann E, Kullak-Ublick GA, Blaser J. Too frequent low-dose methotrexate prescriptions: multicentre quality control and quality assurance with pre- and post-analysis. *Swiss Med Wkly.* 2015;145:w14218.

Correspondance:
PD Dr méd. Stefan Weiler,
PhD, MHBA
Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
UniversitätsSpital Zürich
CH-8091 Zürich
[stefan.weiler\[at\]usz.ch](mailto:stefan.weiler[at]usz.ch)